Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Neukölln
(Dirigierende Ärztin: Prof. Dr. I. Boll)

Die Wirkung von Serum bei infektiöser Mononukleose auf menschliches Knochenmark in vitro

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Detlef Seifert
aus Berlin

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0004

Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Neukölln
(Dirigierende Ärztin: Prof. Dr. I. Boll)

Die Wirkung von Serum bei infektiöser Mononukleose auf menschliches Knochenmark in vitro

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Detlef Seifert

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Irene Boll

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Gerhartz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am 24. 11. 1975

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	4
II.	Material und Methode	7
III.	Ergebnisse	11
	A. Untersuchungen an Knochenmarkkulturen mit Serumzusatz	12
	1.) Klinische Befunde und Laborwerte	12
	2.) Prozentuale Verteilung der Zellklassen, Reifungskurven, Signifikanzberechnung	18
	3.) Mitose-Indizes, G/E-Indizes, karyologische Kurven	45
	B. Untersuchungen an Sternalpunktaten von Mononukleose-Patienten	49
IV.	Diskussion	55
V.	Zusammenfassung	59
VI.	Literaturverzeichnis	60

I EINLEITUNG

Die infektiöse Mononukleose ist eine gutartige Infektionskrankheit, die meistens bei jungen Menschen auftritt und durch generalisierte Lymphknoten-Schwellungen und typische Blutbildveränderungen charakterisiert ist. Für die Infektiosität der Erkrankung sprechen das gelegentliche Auftreten von Endemien, der Nachweis heterophiler Antikörper mit dem Paul-Bunnell-Test und einige positive experimentelle Übertragungsversuche. Eine Virus-Ätiologie wird vermutet. Die Untersuchungen von HENLE und Mitarbeitern seit 1968 (8, 17, 18) zeigen, daß die infektiöse Mononukleose durch das Epstein-Barr-Virus verursacht wird, den Erreger des Burkitt-Lymphoms (9). Sowohl Antikörper gegen das Virus als auch Viruspartikel können im Blut nachgewiesen werden.

Gegenstand umfangreicher Untersuchungen sind die bei infektiöser Mononukleose im Blut stark vermehrt auftretenden atypischen Lymphozyten oder Lymphoidzellen. Infolge der Ähnlichkeit dieser Zellen sowohl zu Monozyten als auch zu Lymphozyten werden über ihre Bedeutung und Herkunft die verschiedensten Auffassungen vertreten. MOESCHLIN (26) sieht in den Lymphoidzellen „lymphatische Monozyten", die dem retikuloendothelialen System in Lymphknoten und Milz entstammen. NYFELD (27) hält sie für Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Monozyten. HEILMEYER und BEGEMANN (16) nehmen an, daß die Lymphoidzellen Zwischenstufen in der Entwicklung primitiver retikulärer Zellen zu Lymphozyten und Monozyten seien. FUCHSBERGER (11) und JORKE (21) sehen ebenfalls das retikuloendotheliale System als Ursprungsort der Lymphoidzellen an, halten sie aber für ein geschlossenes Zellsystem, in dem eine selbständige Zellentwicklung von unreifen zu reifen Formen stattfindet.
Am häufigsten wird heute die Meinung vertreten, daß die Lymphoidzellen direkt dem lymphatischen System entstammen.

Nach BOCK et al. (3) handelt es sich um eine durch die Virus-Infektion verursachte Transformation von Lymphozyten, wie sie auch durch unspezifische Stimulation mit Phytohämagglutinin ausgelöst werden kann. Die zytochemischen Eigenschaften der Lymphoidzellen lassen, nach SCHINZ (31), auf ihre Herkunft aus der lymphatischen Zellreihe schließen. In Blutkulturen von Mononukleose-Patienten beobachtet SCHINZ (31) Anzeichen für eine durch Virus-Infektion hervorgerufene Umwandlung dieser lymphozytären Zellen zu Immunoblasten. Auch von GALBRAITH et al. (12), SCHMALZL et al. (32) und PEAGLE (28) werden in zytochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen die nahen Beziehungen der Lymphoidzellen zu den Lymphozyten festgestellt. Von BESSIS (2) wird jedoch darauf hingewiesen (1973), daß auch mit diesen Techniken noch keine endgültige Klärung des Ursprungs der Lymphoidzellen erreicht werden kann.
Die Lymphoidzellen treten auch in den Lymphknoten und in der Milz bei infektiöser Mononukleose stark vermehrt auf. Das würde der oben aufgeführten Theorie der lymphoretikulären Herkunft der Zellen entsprechen.

Unterschiedliche Ansichten werden aber über das Knochenmark bei infektiöser Mononukleose vertreten. Nach WINTROBE (37) und LIMARZI et al. (23) weist das Knochenmark keine oder fast keine Veränderung auf. Das Fehlen von Lymphoidzellen, bzw. einer lymphatischen Hyperplasie im Mark wird von GLANZMANN (13) geradezu als differentialdiagnostisches Merkmal der infektiösen Mononukleose angesehen. Als einzige Reaktion im Knochenmark wird eine Linksverschiebung der Granulopoese beschrieben, wie sie für viele Infekte typisch ist (1,12,26,37).
BEGEMANN (1) und PENATI (29) sind der Ansicht, daß in seltenen Fällen eine Durchsetzung des Knochenmarks mit Lymphoidzellen auftritt, die aber nie so tiefgreifend und bedeutungsvoll ist wie im Lymphknoten und im peripheren Blut.

Nur wenige Untersuchungen weisen auf eine Veränderung im Knochenmark bei infektiöser Mononukleose hin. THOMSEN und VIMTRUP (33) beschreiben eine Vermehrung unreifer mononukleärer Zellen im Knochenmark. Nach TRAUTMANN und KANTHER (34) können auch im Knochenmark große Mengen von Lymphoidzellen beobachtet werden,die teilweise sogar das myeloische Parenchym verdrängen. HOVDE und SUNDBERG (19) stellen eine Vermehrung von Epitheloidzellen im Knochenmark fest. Diese Epitheloidzellen weisen verschiedene Kern-Formen (rund, oval, länglich) sowie einen breiten Plasmasaum von dunkel-blauer bis blau-grauer Farbe auf. HOVDE und SUNDBERG beschreiben auch eine Zunahme der Makrophagen (zu diesen werden Retikulumzellen und Monozyten mit vakuolisiertem Plasma gezählt) und der Lymphozyten im Knochenmark. Auf eine Lymphozyten-Vermehrung weisen auch FREEMAN (10) und MARKOFF (24) hin.

In dieser Arbeit soll die Wirkung von Serum einer an infektiöser Mononukleose erkrankten Patientin auf normales menschliches Knochenmark untersucht werden.Das Serum wird dem Knochenmark in vitro zugesetzt. So kann keine Beeinflussung durch nervale und humorale Faktoren des Organismus auftreten. Im Vergleich mit Kulturen ohne Serum-Zusatz werden Veränderungen der prozentualen Anteile der Zellklassen, sowie Reifung und Regeneration der Zellen mit Hilfe von Reifungskurven, karyologischen Kurven, Mitose-Indizes und ^{G}/E-Indizes dargestellt und beurteilt.

Über die Veränderungen im Knochenmark bei infektiöser Mononukleose liegen nur wenige Untersuchungen vor, und es werden gegensätzliche Ansichten vertreten (s.o.). Deshalb werden zusätzlich Sternalpunktate von Patienten untersucht, die an infektiöser Mononukleose erkrankt waren.

II MATERIAL UND METHODE

Für die Untersuchungen an Knochenmarkkulturen stehen Sternalpunktate von 5 Patienten zur Verfügung.
Ein Teil jedes Punktats wird sofort ausgestrichen und nach Pappenheim angefärbt. Dieses Originalpräparat gibt die Ausgangswerte zur Beurteilung der in den Kulturen eintretenden Zellverschiebungen.
Die Kulturen werden nach der von BOLL (4) modifizierten Carell'schen Technik auf dem hängenden Koagulum-Tropfen angesetzt. Die Kultivierung erfolgt in einem durch UV-Bestrahlung keimfrei gehaltenen Raum und unter sterilen Bedingungen. 5 Tropfen Nativplasma (durch Sedimentation in eisgekühlten ,silikonisierten Röhrchen gewonnen), 1 Tropfen Corhomon^{R}, dreifach verstärkt, und 4 Tropfen Serum des Patienten werden auf ein handelsübliches Deckglas gebracht. Auf das daraus entstehende Koagulum wird ein Knochenmarkbröckel gesetzt und mit einem Tröpfchen Serum bedeckt, um das Austrocknen der Zellen zu verhindern. Zuletzt erfolgt der luftdichte Verschluß der Kultur mit einem Hohlschliffträger und Paraffin und die Inkubierung im Brutschrank bei 37^{o}Celsius.
Man fertigt so von jedem Sternalpunktat zwei Serien von Kulturen an:

1. Kontrollkulturen, denen 4 Tropfen Eigenserum zugesetzt sind, und
2. Kulturen mit Zusatz von 4 Tropfen Serum eines an infektiöser Mononukleose Erkrankten. (Dieses Serum wurde nach der Gewinnung vom Patienten eingefroren und so 7 - 8 Monate bis zur Verwendung in den Kulturen aufbewahrt).

Nach einer Bebrütungsdauer von 24, 48 und 72 Stunden werden Ausstriche von je 3 Kulturen angefertigt, luftgetrocknet und nach Pappenheim angefärbt.

Knochenmarkausstriche von 4 anderen Patienten, die an infektiöser Mononukleose erkrankt sind, werden ebenfalls

nach Pappenheim gefärbt.

Von jedem Präparat werden nach Möglichkeit 2000 Zellen gezählt. Die mäanderförmige Differentialzählung erfolgt bevorzugt in den aufgelockerten Randgebieten der Ausstriche. Mit fortschreitender Bebrütungsdauer nimmt die Empfindlichkeit der Zellen zu, so daß häufig ein großer Zellanteil in Ausstrichen von 72-Stunden-Kulturen zerstört und nur schwer zu differenzieren ist.

Das Auszählergebnis umfaßt:

1. die Zellen der Erythropoese, differenziert in
   Proerythroblasten
   basophile Erythroblasten
   polychromatische Erythroblasten
   oxyphile Erythroblasten
   reife Erythroblasten
2. die Zellen der Granulopoese, differenziert in
   Myeloblasten
   Promyelozyten
   neutrophile Myelozyten
   eosinophile Myelozyten
   Promonozyten
   Monozyten
   Metamyelozyten
   stabkernige Granulozyten
   segmentkernige Granulozyten
   eosinophile Granulozyten
   basophile Granulozyten
3. die retikulären Zellen, differenziert in
   Lymphozyten
   Retikulumzellen
   Plasmazellen

Die Differenzierung folgt der Definition von UNDRITZ (35), ROHR (30) und HECKNER (14), sowie der von BOLL (6).

Neben der Einordnung der einzelnen Zellformen werden auch die Mitosephasen beurteilt. Mit Ausnahme der reifen Erythroblasten sind in der Erythropoese sämtliche Zellklassen teilungsfähig. Teilungsfähige Zellen der Granulopoese sind:

Myeloblasten
Promyelozyten
Myelozyten
Metamyelozyten
Promonozyten.

Wir unterscheiden nach BOLL (4) folgende Teilungsphasen:

1. Prophase: Die Kernmembran ist aufgelöst. Die Nuclei sind nicht mehr vorhanden. Die aufgelockerten Chromosomen sind noch zu einem festen Spirem angeordnet.
2. Frühe Metaphase: Lockeres Spirem. Die Chromosomen sind über die ganze Zelle verteilt.
3. Späte Metaphase: Stadium der Äquatorialplatte, die in der Aufsicht als Monaster mit sternförmig angeordneten Chromosomen erkennbar ist.
4. Anaphase: Die Chromosomen sind in 2 Gruppen angeordnet und bilden einen Diaster.
5. Telophase: Die Taillenbildung des Zelleibes ist erkennbar, die Chromosomen der Tochterzellen liegen in beiden Zellhälften als lockeres Dispirem.
6. Rekonstruktionsphase: Zwischen beiden sich spiegelbildlich gleichenden Tochterzellen ist gelegentlich noch ein feiner Plasmafaden erkennbar. Die Chromosomen jeder Zelle

liegen in festem Dispirem. Kernmembran und Nukleolen sind noch nicht wieder ausgebildet.

Das bei der Untersuchung der Kulturen gewonnene Zellmaterial (69 082 Zellen) von 35 Ausstrichen und 5 verschiedenen Knochenmarkproben wird in folgender Form aufgeführt:

1. In Reifungskurven wird die prozentuale Verteilung der Zellformen graphisch dargestellt (getrennt für Erythropoese und Granulopoese).
2. Die Mitose-Indizes geben das Verhältnis der Mitosen auf 1000 teilungsfähige Zellen an (in Promille ausgedrückt, getrennt für Erythropoese und Granulopoese).
3. Die G/E-Indizes geben das Zahlenverhältnis von Granulopoese zu Erythropoese an.
4. Die karyologischen Kurven zeigen die prozentuale Verteilung der Mitosephasen getrennt für Erythropoese und Granulopoese.

Bei der zusätzlichen Untersuchung von Sternalpunktaten von 4 Mononukleose-Patienten wurden 8 385 Zellen von 4 Ausstrichen (Pappenheim-Färbung) differenziert.

III E R G E B N I S S E

A Untersuchungen an Knochenmarkkulturen mit Serumzusatz

1. Klinische Befunde und Laborwerte
2. Prozentuale Verteilung der Zellklassen - Reifungskurven, Signifikanzberechnung
3. Mitose - Indizes, $^{G}/_{E}$ - Indizes, karyologische Kurven

B Untersuchungen an Sternalpunktaten von Mononukleose-Patienten

A. Untersuchungen an Knochenmarkkulturen mit Serumzusatz

1. Klinische Befunde und Laborwerte

Das Serum von folgender Patientin wird als Kulturzusatz verwendet:

Patientin: M.H. geb.: 21.1.57
Blutentnahme: 18.5.72

Anamnese und klinische Befunde:
Seit 2 Wochen Müdigkeit und allgemeine Schwäche, kurzzeitig erhöhte Temperaturen und Halsschmerzen, geröteter Rachen mit Stippchen, vergrößerte axilläre und nuchale Lymphknoten, Milz am Rippenbogen tastbar, Leber 1 - 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar, Sklerenikterus, Urin dunkel gefärbt.
Therapie (zur Zeit der Blutentnahme): Targophagin^{R} 3 x 2 Tbl./die

Blutwerte (vom 16. u.17.5.72):

Blutbild:	Erythrozyten:	4,03 Mill/µl
	Hb :	12,0 g %
	Hb_E :	29,6 pg
	Thrombozyten:	163 000/µl
	Leukozyten :	6 500/µl
	Eosinophile :	1 %
	Jugendliche :	3 %
	Stabkernige :	9 %
	Segmentkernige :	13 %
	Lymphozyten :	49 %, viele atypische
	Monozyten :	25 %
BSG :	12/21	
Eisenspiegel :	40 µg %	
Paul-Bunnell-Test:	Titer vor Papainisierung 1 : 256	
	Titer nach Papainisierung 1 : 64	
	Bewertung: positiv	

Virologische Untersuchung (indirekte Immunfluoreszens-Technik) : Epstein-Barr-anti-VCA 1 : 80
Epstein-Barr-anti-EA < 1 : 5
Bewertung: der Titer ist mit der Diagnose einer infektiösen Mononukleose vereinbar aber nicht beweisend.
(Die Untersuchungen verdanken wir Herrn Professor Dr. zur Hausen, Institut für Klinische Virologie der Universität Erlangen).

Von WINTROBE (37) werden folgende Kriterien für die Diagnose der infektiösen Mononukleose angegeben: irreguläres Fieber, Halsschmerzen, Lymphknotenschwellungen (besonders im Nacken),Milzschwellung, Lymphozytose mit abnormen Lymphozyten und der Nachweis heterophiler Antikörper im Serum durch den positiven Paul-Bunnell-Test. Typisch ist auch, nach BEGEMANN (1), die nur mäßig beschleunigte BSG. Diese Bedingungen sind hier erfüllt, so daß die Diagnose: infektiöse Mononukleose mit Leberbeteiligung mit genügender Sicherheit gestellt werden kann.

Unter den hier vermehrten Lymphozyten sind auch zahlreiche atypische Formen zu finden. Diese atypischen Lymphozyten sind große Zellen von ca. 10 µm Durchmesser mit breiterem, hell-basophilem Plasmasaum. Die exzentrisch liegenden, ovalen Kerne weisen sowohl kompakte, als auch grobschollig - „marmorierte" und sogar lockernetzartige Chromatinstrukturen auf. Hinzuweisen ist auch auf die Vermehrung der monozytären Zellen, wobei auch unreife Formen in größerer Zahl auftreten.

Knochenmark von folgenden Patienten wird für die Kulturen verwendet:

Versuch I :	M.M., ♂ geb. 30.3.11
	Sternalpunktion: 19.12.72
Diagnose	:Nasenbluten bei Hypertonus und Rhinitis
Therapie (bis zur Punktion)	: β-Acetyldigoxin 0,4 mg/ die
Blutbild (19.12.72)	:Erythrozyten : 4,26 Mill/ µl
	Hb : 12,6 g %
	Hb_E : 29,7 pg
	Thrombozyten : 154 000/ µl
	Leukozyten : 6 600/ µl
	Eosinophile : 3 %
	Stabkernige : 1 %
	Segmentkernige: 63 %
	Lymphozyten : 26 %
	Monozyten : 7 %
BSG	: 15/38
Knochenmark-Befund	:Normale Erythropoese mit geringer Vermehrung der Proerythroblasten . Die Granulopoese ist gut ausgereift. Leichte Vermehrung der Plasmazellen.

Versuch II :	J.B., ♂ geb. 29.3.05
	Sternalpunktion: 19.12.72
Diagnose	:Vorderwandnarbe, Herzrhythmusstörungen bei Hypokaliämie, Diabetes mellitus, unklare BSG-Erhöhung, Gewichtsverlust
Therapie (bis zur Punktion)	:Promethazin 50 mg/die
	Digoxin 0,5 mg/die
	Ajmalin 120 mg/die
	Kalinor^R- Brausetabl. 3 x 1 Tbl./die

(Fortsetzung Versuch II)

Blutbild (14.12.72)	: Erythrozyten	:	2,53 Mill/µl
	Hb	:	9,7 g %
	Hb_E	:	38,3 pg
	Thrombozyten	:	500 000/µl
	Leukozyten	:	6 200/µl
	Eosinophile	:	1 %
	Stabkernige	:	2 %
	Segmentkernige	:	80 %
	Lymphozyten	:	15 %
	Monozyten	:	2 %
BSG	: 90/111		
Eisenspiegel	: 70 µg %		
Knochenmark-Befund	: Erythropoese vermehrt und leicht linksverschoben. Granulopoese leicht linksverschoben. Die Promonozyten sind gering vermehrt. Andere pathologische Veränderungen werden nicht festgestellt.		

Versuch III : M.P., ♂ geb. 27.6.99
Sternalpunktion: 27.12.72

Diagnose	: Metastasierendes Bronchial-Karzinom mit osteolytischem Herd im rechten Talus		
Therapie (bis zur Punktion)	: Digoxin 0,375 mg/die		
	Pentazocin 30 mg/die		
	Allopurinol 200 mg/die		
	Prothipendyl 40 mg/die		
	Acidum Niflumínicum 500 mg/die		
	Demethylchlortetracyclin 600 mg/die		
Blutbild (27.12.72)	: Erythrozyten	:	4,1 Mill/µl
	Hb	:	12,2 g %
	Hb_E	:	29,7 pg
	Thrombozyten	:	355 000/µl

(Fortsetzung Versuch III)

	Leukozyten	: 8 600/µl
	Eosinophile	: 1 %
	Stabkernige	: 1 %
	Segmentkernige	: 68 %
	Lymphozyten	: 27 %
	Monozyten	: 3 %
BSG	: 60/90	
Eisenspiegel	: 59 µg %	
Knochenmark-Befund	: Die Erythropoese ist normal. Die Granulopoese zeigt eine geringe Tendenz zur verstärkten Ausreifung. Promonozyten und Retikulumzellen sind vermehrt.	

Versuch IV : H.S., ♂ geb. 21.6.13
Sternalpunktion: 11.1.73

Diagnose	: Hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei chronischer Entzündung (tuberkulöser Genese), vergrößerte Leber, geschwollene axilläre und inguinale Lymphknoten.	
Therapie (bis zur Punktion)	: Rifampicin 600 mg/die Ethambutol 1200 mg/die Prednisolon 15 mg/die Isoniazid 600 mg/die	
Blutbild (10.1.73)	: Erythrozyten	: 3,77 Mill/µl
	Hb	: 12,0 mg %
	Hb_E	: 31,6 pg
	Thrombozyten	: 200 000/µl
	Leukozyten	: 5 000/µl
	Eosinophile	: 7 %
	Basophile	: 2 %
	Stabkernige	: 5 %
	Segmentkernige	: 40 %
	Lymphozyten	: 34 %
	Monozyten	: 12 %

(Fortsetzung Versuch IV)

BSG : 40/73

Knochenmark-Befund : Die Erythropoese ist normal. Die Granulopoese ist linksverschoben, Myelozyten treten am häufigsten auf. Promonozyten und Retikulum-Zellen sind vermehrt. Es kann daraus auf ein chronisch infektiöses oder tumoröses Geschehen geschlossen werden.

Versuch V : E.N., ♀ geb. 23.8.04
Sternalpunktion: 7.2.73

Diagnose : Plasmozytom

Therapie (bis zur Punktion) : β-Acetyldigoxin 0,2 mg/die
Eryfer^{R} 2 x 1 Kps./die
Dihydroergotamin 5 mg/die
Calzium-Brause-Tabl. 2/die

Blutbild (7.2.73) :

Erythrozyten	:	4,06 Mill/µl
Hb	:	12,3 g %
Hb_E	:	30,3 pg
Thrombozyten	:	83 000/µl
Leukozyten	:	4 900/µl
Eosinophile	:	5 %
Basophile	:	1 %
Stabkernige	:	3 %
Segmentkernige	:	57 %
Lymphozyten	:	29 %
Monozyten	:	5 %

BSG : 166/168

Eisenspiegel : 165 µg %

Knochenmark Befund : Plasmazellen sehr stark vermehrt. Lymphozyten vermindert. Erythropoese leicht vermindert und verstärkt ausgereift. Granulopoese leicht vermindert und nicht verschoben. Promonozyten vermehrt.

2. Prozentuale Verteilung der Zellklassen - Reifungskurven, Signifikanzberechnung

In den Tabellen und Reifungskurven werden folgende Abkürzungen verwendet:

Erythropoese	PE	Proerythroblasten
	bE	basophile Erythroblasten
	pE	polychromatische Erythroblasten
	oE	oxyphile Erythroblasten
	rE	reife Erythroblasten
Granulopoese	MB	Myeloblasten
	PM	Promyelozyten
	M	Myelozyten
	eM	eosinophile Myelozyten
	PMo	Promonozyten
	Mo	Monozyten
	MM	Metamyelozyten
	St	neutrophile stabkernige Granulozyten
	Seg	neutrophile segmentkernige Granulozyten
retikuläre Zellen:	Ly	Lymphozyten
	Rk	Retikulumzellen
	Pl	Plasmazellen

In den Reifungskurven gilt folgende Kennzeichnung:

Kontrollkulturen : ————————

Kulturen mit Zusatz von Serum eines Mononukleose-Patienten : ---------

Abszisse: Kulturdauer in Stunden

Ordinate: prozentuale Anteile der Zellklassen in additiver Form aufgetragen

Für die Zellklasse der Promonozyten werden Signifikanzberechnungen mit Hilfe des x^2-Tests nach Pearson durchgeführt.

Auf Signifikanz werden berechnet:

1. die Differenzen der Promonozyten-Werte zwischen Kontroll- und Zusatz-Kulturen (für jeweils 24, 48 und 72 Std. getrennt, bei allen 5 Patienten)
2. die Differenzen der Promonozyten-Werte der Zusatzkulturen zwischen 24 und 48 Std., bzw. 48 und 72 Std.

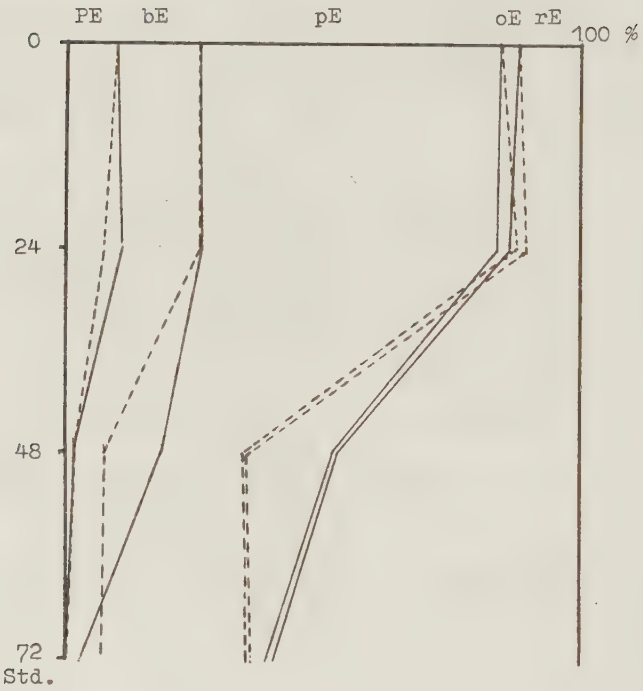
Für eine Signifikanzberechnung werden folgende Werte benötigt:
die Gesamtzellzahl der Granulopoese, die Anzahl der Promonozyten und die Anzahl der restlichen Zellen der Granulopoese in Kontroll- und Zusatzkultur (bei 1., s.o.) oder bei 24 und 48 Std., bzw. 48 und 72 Std. (bei 2., s.o.).
Das Ergebnis der Berechnung, x^2, ist ein Maß für die Übereinstimmung der verglichenen Werte. Aus Tabellen wird der zu x^2, beim Freiheitsgrad 1 ($=x^2_1$), gehörende P-Wert (= Probability) ermittelt.

$P > 0{,}05$	: die Differenz zwischen beiden Werten ist zufallsbedingt
$0{,}05 > P > 0{,}01$	: die Zugehörigkeit beider Werte zu derselben Grundgesamtheit ist zweifelhaft
$0{,}01 > P > 0{,}0027$	: die Differenz zwischen beiden Werten ist statistisch einigermaßen gesichert
$P < 0{,}0027$	: die Differenz zwischen beiden Werten ist statistisch gut gesichert.

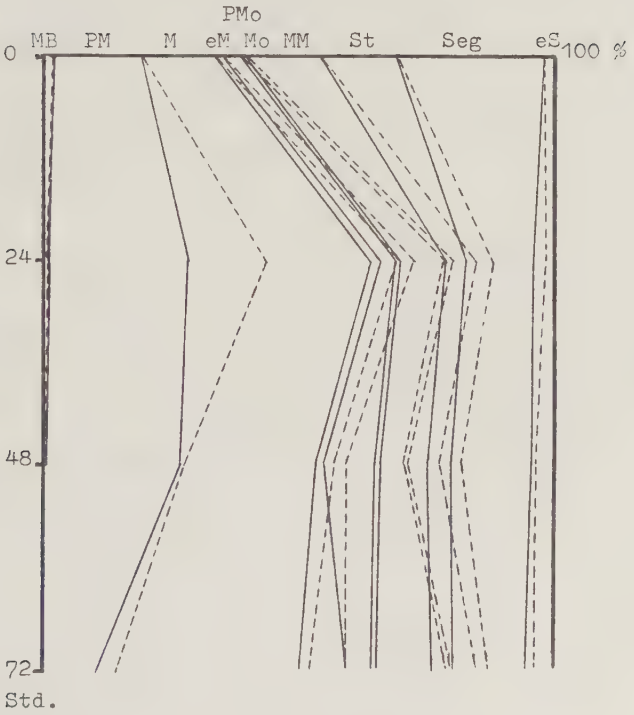
Versuch I

mit etwa normalem Knochenmark

Erythropoese



Versuch I : Granulopoese



Versuch I :

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
PE	10,0	11,0	7,2	1,6	1,8	-	0,2
bE	16,1	15,5	18,6	17,2	5,5	3,1	6,8
pE	58,6	57,4	61,8	33,3	27,7	36,2	28,2
oE	3,3	2,3	1,4	0,6	0,5	1,0	0,2
rE	12,0	13,8	11,0	47,3	64,5	59,7	64,6

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
MB	2,1	0,4	0,6	0,3	0,2	-	-
PM	16,8	27,7	42,6	26,4	26,8	10,4	14,2
M	14,2	35,9	25,8	26,3	29,7	39,7	37,8
eM	1,8	1,4	3,2	1,8	2,3	9,2	6,5
PMo	3,2	3,6	6,1	10,3	11,1	5,2	20,0
Mo	1,4	0,9	1,3	0,6	0,7	0,6	0,7
MM	14,5	9,0	4,4	9,4	6,3	11,1	5,3
St	15,3	3,6	3,6	4,4	4,0	4,1	2,1
Seg	28,8	13,4	10,8	16,3	14,9	14,4	9,3
eS	1,9	4,1	1,6	4,2	4,0	5,3	4,1

Versuch I:

Prozentuale Verteilung der retikulären Zellen:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Ly	60,2	79,6	69,5	77,5	85,9	55,1	59,9
Rk	16,6	9,6	11,1	9,6	12,5	42,9	15,4
Pl	23,2	10,8	19,4	12,9	1,6	2,0	24,7

Signifikanzberechnung der Promonozyten:

Ausgangswerte	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Gesamtzellzahl d. Granulopoese	1402	1128	1605	1594	813	1377
Promonozyten	50	69	164	177	42	275
sonstige Zellen d.Granulopoese	1352	1059	1441	1417	771	1102

1.Vergleich der Promonozyten-Werte in Kontroll- und Zusatzkulturen:

bei 24 Std. : x_1^2 = 9,073 P = 0,0027

bei 48 Std. : x_1^2 = 0,659 P = 0,42

bei 72 Std. : x_1^2 = 90,507 $P < 10^{-10}$

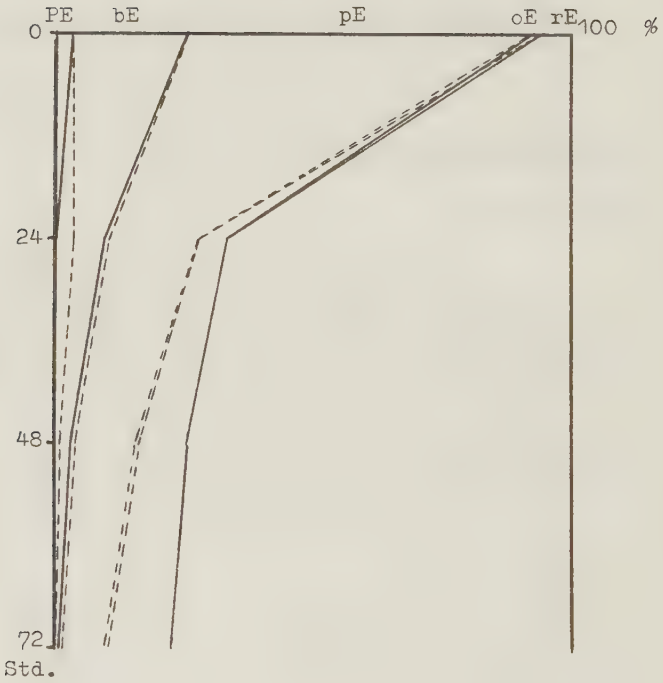
2.Vergleich der Promonozyten-Werte der Zusatzkultur

bei 24 u. 48 Std.: x_1^2 = 19,984 $P = 10^{-5}$

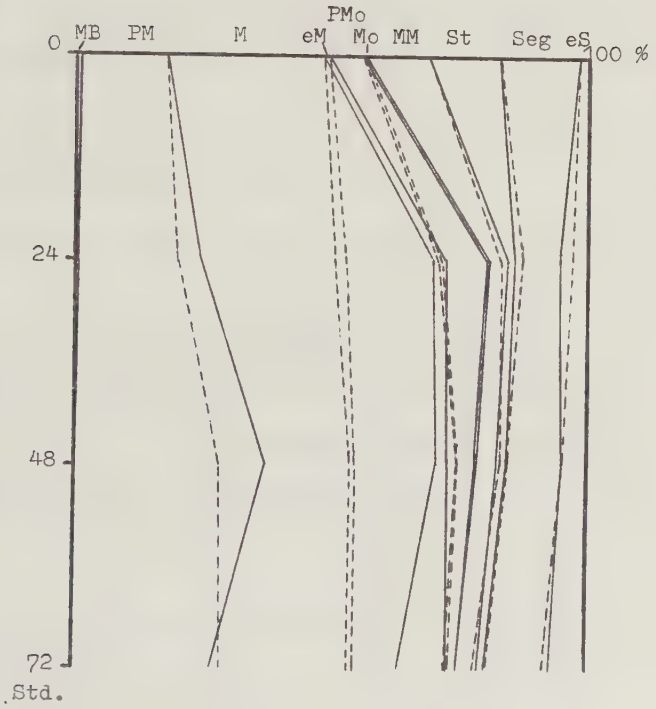
bei 48 u. 72 Std.: x_1^2 = 45,029 $P < 10^{-10}$

Versuch II
mit etwa normalem Knochenmark

Erythropoese



Versuch II: Granulopoese



Versuch II :

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
PE	3,5	0,4	3,8	0,3	1,0	-	-
bE	22,2	9,3	6,6	2,7	3,0	0,6	1,7
pE	67,8	24,1	17,9	22,8	11,8	22,3	8,0
oE	1,2	-	-	-	0,3	-	0,3
rE	5,3	66,2	71,7	74,2	83,9	77,1	90,0

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
MB	0,4	0,2	0,1	0,1	-	-	-
PM	17,3	24,1	19,7	37,2	28,0	27,0	28,7
M	30,7	45,7	30,6	33,7	25,7	36,8	25,2
eM	0,9	2,7	2,4	2,1	1,1	9,8	5,8
PMo	6,6	8,0	18,1	5,2	20,0	1,4	13,4
Mo	0,2	0,3	0,4	0,1	0,1	-	0,6
MM	13,7	3,9	11,8	4,3	8,3	4,4	4,9
St	13,0	1,1	4,3	1,8	1,0	1,4	1,7
Seg	16,1	8,8	10,0	11,0	11,0	12,6	11,8
eS	1,1	5,2	2,6	4,5	4,8	6,6	7,9

Versuch II:

Prozentuale Verteilung der retikulären Zellen:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Ly	57,9	69,6	67,5	73,7	82,8	59,2	71,7
Rk	28,1	21,8	24,4	21,2	14,1	34,7	22,1
Pl	14,0	8,6	8,1	5,1	3,1	6,1	6,2

Signifikanzberechnung der Promonozyten

Ausgangswerte

	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Gesamtzellzahl d. Granulopoese	1456	1599	1128	1536	860	1543
Promonozyten	116	289	59	307	12	206
sonstige Zellen d. Granulopoese	1340	1310	1069	1229	848	1337

1. Vergleich der Promonozyten-Werte in Kontroll- und Zusatzkulturen

   bei 24 Std.: x_1^2 = 67,693 $P < 10^{-10}$

   bei 48 Std.: x_1^2 = 119,500 $P < 10^{-10}$

   bei 72 Std.: x_1^2 = 95,682 $P < 10^{-10}$

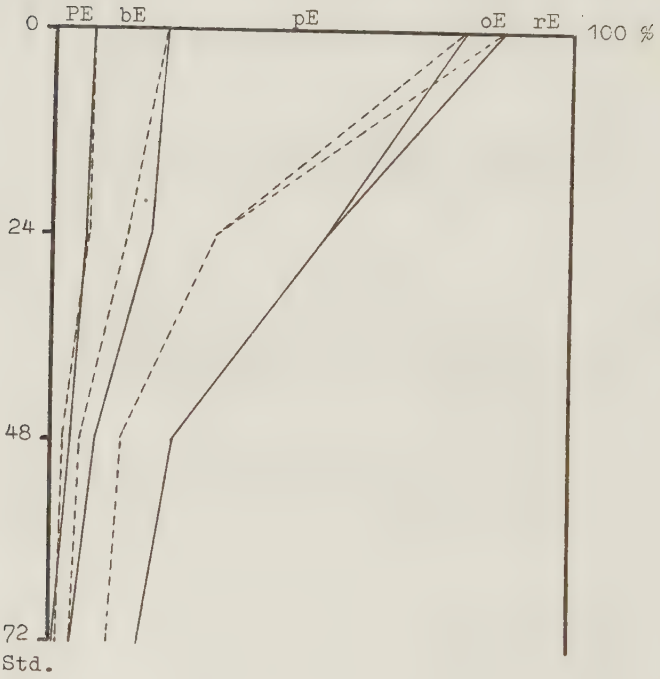
2. Vergleich der Promonozyten-Werte der Zusatzkultur

   bei 24 u. 48 Std. x_1^2 = 1,862 $P = 0,17$

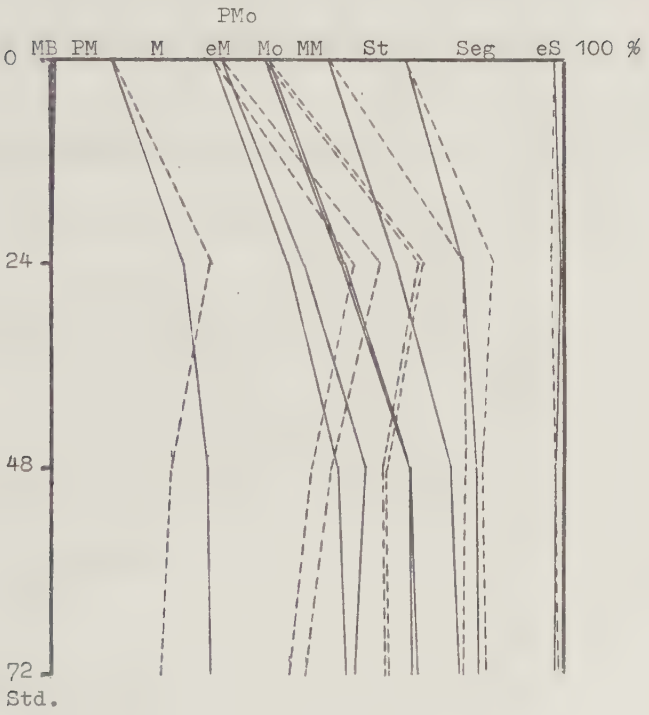
Versuch III

mit etwa normalem Knochenmark, aber mit Promonozytenvermehrung

Erythropoese



Versuch III: Granulopoese



Versuch III :

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
PE	7,4	6,5	6,8	3,6	2,0	0,5	1,3
bE	14,8	13,0	7,6	4,7	3,4	3,4	2,6
pE	57,8	33,7	17,3	15,1	8,1	13,0	7,1
oE	7,4	-	-	-	-	-	-
rE	12,6	46,8	68,3	76,6	86,5	83,1	89,0

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
MB	0,6	0,2	0,1	-	0,1	-	-
PM	11,1	25,4	30,8	30,0	22,9	31,0	21,6
M	19,6	20,4	27,6	25,7	27,6	26,6	24,8
eM	1,7	3,0	5,3	5,4	3,5	1,7	2,7
PMo	8,5	7,4	7,6	8,7	10,5	11,3	15,9
Mo	0,8	0,4	0,3	-	0,2	0,7	0,4
MM	11,8	10,2	9,0	8,1	15,9	8,5	15,2
St	15,0	13,2	5,7	4,8	3,2	3,8	4,3
Seg	29,5	18,7	11,7	15,6	14,4	15,1	14,3
eS	1,4	1,1	1,9	1,7	1,7	1,3	0,8

Versuch III:

Prozentuale Verteilung der retikulären Zellen:

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Ly	69,9	63,5	73,1	75,7	81,0	64,8	40,2
Rk	23,1	26,9	21,5	17,1	16,0	27,2	42,3
Pl	7,0	9,6	5,4	7,2	3,0	8,0	17,5

Signifikanzberechnung der Promonozyten

Ausgangswerte

	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Gesamtzellzahl d.Granulopoese	1581	1697	1596	1611	1719	1843
Promonozyten	117	129	139	169	194	293
sonstige Zellen d.Granulopoese	1464	1568	1457	1442	1525	1550

1. Vergleich der Promonozyten-Werte in Kontroll- und Zusatzkulturen:

   bei 24 Std. : x_1^2 = 0,047 P = 0,82

   bei 48 Std. : x_1^2 = 2,933 P = 0,085

   bei 72 Std. : x_1^2 = 16,031 P = 0,0006

2. Vergleich der Promonozyten-Werte der Zusatzkultur

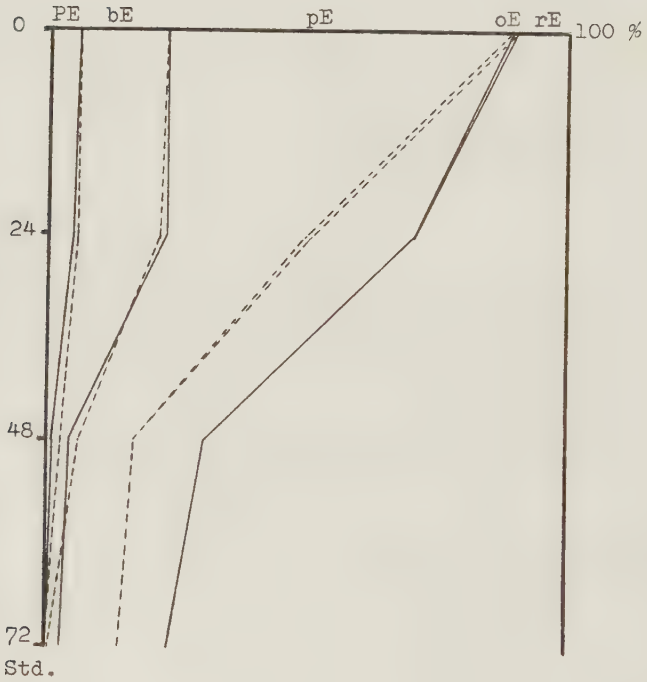
   bei 24 u. 48 Std. : x_1^2 = 8,413 P = 0,004

   bei 48 u. 72 Std. : x_1^2 = 21,694 $P < 10^{-5}$

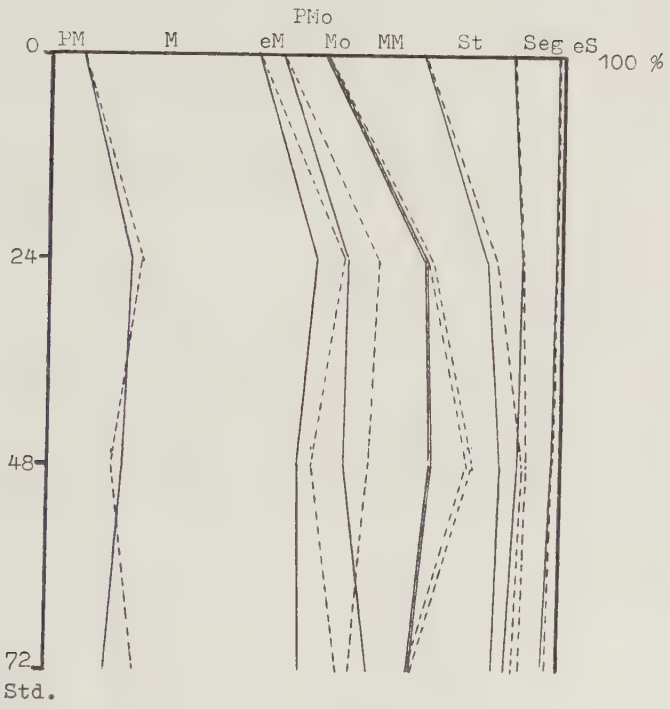
Versuch IV

mit entzündlich angeregtem Knochenmark
und Promonozytenvermehrung

Erythropoese



Versuch IV: Granulopoese



Versuch IV :

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
PE	5,9	4,6	5,8	0,7	2,8	-	-
bE	17,1	10,3	15,8	3,5	3,2	2,9	0,5
pE	67,3	48,0	28,4	26,3	11,0	20,9	14,0
oE	0,4	-	0,7	-	-	-	-
rE	9,3	29,1	49,3	69,5	83,0	76,2	85,0

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
MB	0,1	0,1	-	-	-	-	-
PM	6,0	15,8	18,3	14,5	12,3	11,9	17,6
M	34,0	36,4	39,3	34,1	39,1	37,8	39,3
eM	4,6	6,0	6,2	8,9	11,2	13,3	2,4
PMo	8,8	15,0	9,9	16,8	19,2	7,8	11,5
Mo	0,2	0,2	0,2	0,4	0,7	0,3	0,8
MM	19,5	12,0	13,0	13,5	9,8	16,3	19,6
St	16,6	6,7	5,0	3,5	1,1	2,4	1,5
Seg	8,9	6,5	5,7	6,6	4,5	7,4	4,8
eS	1,3	1,3	2,4	1,7	2,1	2,8	2,5

Versuch IV:

Prozentuale Verteilung der retikulären Zellen

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Ly	46,2	68,5	52,5	46,6	39,3	72,0	33,4
Pk	47,2	26,3	32,2	36,4	46,1	21,3	49,0
Pl	6,6	5,2	15,3	17,0	14,6	6,7	17,6

Signifikanzberechnung der Promonozyten

Ausgangswerte:

	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Gesamtzellzahl d.Granulopoese	1738	1765	1789	1676	1062	796
Promonozyten	260	174	300	321	83	92
sonstige Zellen d.Granulopoese	1478	1591	1489	1355	979	704

1. Vergleich der Promonozyten-Werte in Kontroll- und Zusatzkulturen:

   bei 24 Std. : $x_1^2 = 20{,}995$ $P < 10^{-5}$

   bei 48 Std. : $x_1^2 = 3{,}342$ $P = 0{,}07$

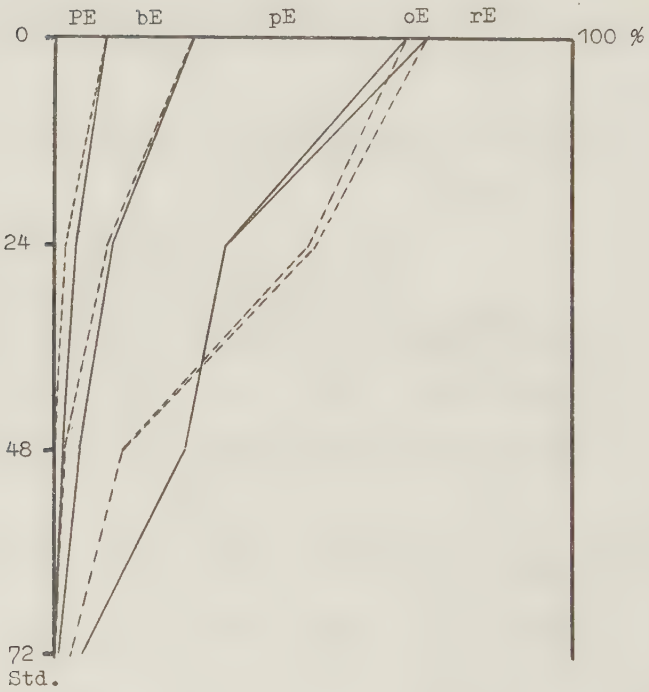
   bei 72 Std. : $x_1^2 = 7{,}468$ $P = 0{,}006$

2. Vergleich der Promonozyten-Werte der Zusatzkultur bei 24 u. 48 Std. : $x_1^2 = 60{,}298$ $P < 10^{-10}$

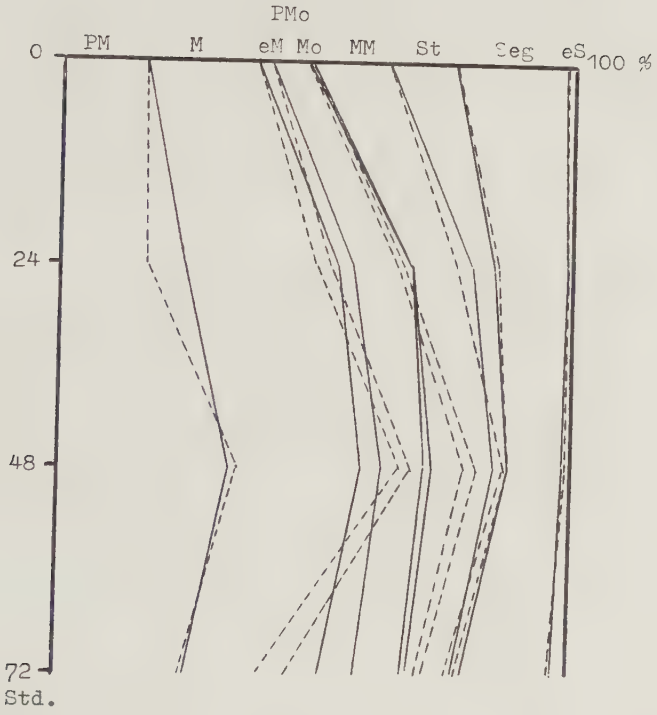
Versuch V

mit Plasmozytom-Knochenmark

Erythropoese



Versuch V: Granulopoese



Versuch V :

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
PE	10,0	4,1	2,0	1,4	-	-	-
bE	17,3	6,9	8,3	3,3	1,9	0,7	0,5
pE	41,2	22,0	39,1	20,6	10,7	4,5	2,7
oE	3,5	-	1,2	-	-	-	-
rE	28,0	67,0	49,4	74,7	87,4	94,8	96,8

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
MB	0,3	-	-	0,2	-	-	-
PM	15,8	24,1	16,9	33,2	34,6	25,4	24,5
M	21,6	30,2	33,2	25,8	31,6	26,4	15,2
eM	2,5	3,0	2,4	4,0	1,9	7,1	5,4
PMo	7,3	11,6	13,5	8,3	10,9	8,8	25,8
Mo	0,5	-	1,1	1,5	2,1	1,2	0,9
MM	15,5	11,8	10,3	12,0	5,5	8,9	4,9
St	13,0	4,2	8,3	2,9	1,2	1,7	1,4
Seg	21,8	14,1	13,5	10,7	11,4	17,7	18,6
eS	1,7	1,0	0,8	1,4	0,8	2,8	3,3

Versuch V:

Prozentuale Verteilung der retikulären Zellen

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Ly	7,8	10,5	18,0	63,8	35,4	52,0	17,8
Rk	8,3	9,4	18,0	15,7	30,2	17,8	25,0
Pl	83,9	80,1	64,0	20,5	34,4	30,2	57,2

Signifikanzberechnung der Promonozyten

Ausgangswerte:

	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Gesamtzellzahl d. Granulopoese	1359	1475	1781	1726	1624	957
Promonozyten	157	199	147	188	143	247
sonstige Zellen d. Granulopoese	1202	1276	1634	1538	1481	710

1. Vergleich der Promonozyten-Werte in Kontroll- und Zusatzkulturen

   bei 24 Std. : x_1^2 = 2,419 $P > 0,1$

   bei 48 Std. : x_1^2 = 7,062 $P = 0,008$

   bei 72 Std. : x_1^2 = 135,738 $P < 10^{-10}$

2. Vergleich der Promonozyten-Werte der Zusatzkultur

   bei 24 u. 48 Std. : x_1^2 = 5,055 $P = 0,025$

   bei 48 u. 72 Std.: x_1^2 = 100,852 $P < 10^{-10}$

Gesamtergebnisse der Reifungskurven der Erythropoese:

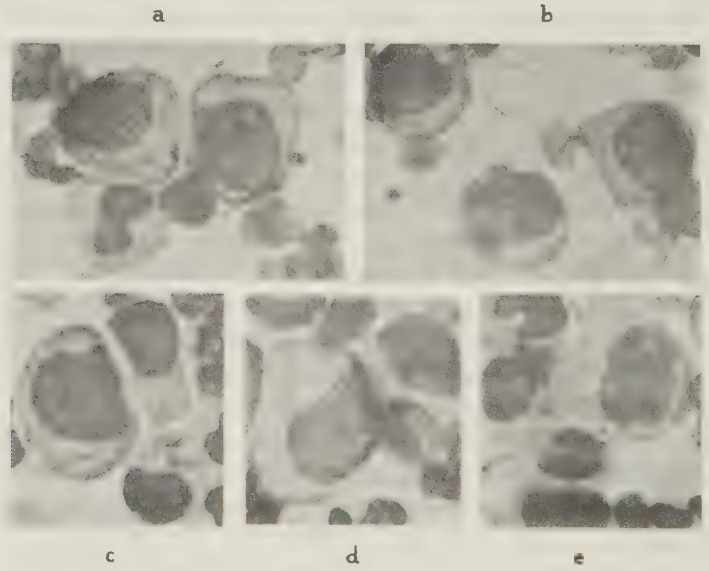
Die Originalausstriche in der 0 Std. - Phase weisen in 4 Versuchen eine der Norm entsprechende Zellverteilung, bzw. eine sehr geringe Linksverschiebung (Versuch II) auf. Eine Ausnahme bildet nur Versuch V mit einem verstärkten Anteil reifer Zellen: die polychromatischen Erythroblasten sind vermindert, die reifen Erythroblasten über die Norm erhöht.
Im Verlauf der Inkubation kommt es dann bei allen Versuchen in Kontroll- und Zusatzkulturen zu der typischen, von BOLL (5) beschriebenen, mit der Zeit zunehmenden Ausreifung der Erythropoese. Der Anteil der reifen Erythroblasten steigt an, während basophile und polychromatische Erythroblasten immer weniger werden, und die Proerythroblasten bei 72 Std. bis auf nahe 0 % zurückgehen. Bei Versuch I ist diese Tendenz zur Ausreifung weniger stark: es sind bei 72 Std. noch 40 % teilungsfähige Zellen in der Kontrolle, 35 % in den Zusatz-Kulturen vorhanden.
Beim Vergleich zwischen Kontroll- und Zusatzkulturen bietet sich bei 24 Std. ein uneinheitliches Bild: Versuch III und IV zeigen in den Zusatzkulturen gegenüber den Kontrollen vermehrt reife Erythroblasten, während bei Versuch I und II zwischen den Kulturen mit und ohne Zusatz nur geringe Unterschiede der Zellverteilung auftreten. Versuch V weist dagegen eine verminderte Ausreifung bei den Zusatzkulturen auf.
Einheitlich hingegen stellt sich die Zellverteilung bei 48 und auch bei 72 Std. dar: Die Ausreifung ist bei den Zusatzkulturen in allen Versuchen verstärkt. Es sind dabei hauptsächlich die polychromatischen Erythroblasten vermindert, während sich der Anteil der basophilen Erythroblasten in Kulturen mit und ohne Zusatz meist nur gering unterscheidet. Bei 72 Std. ist die Tendenz zur verstärkten Ausreifung weniger auffällig (sehr gering

bei I und V), weil nunmehr auch die Kontrollkulturen stark ausgereift sind.

Gesamtergebnis der Reifungskurven der Granulopoese:

In den Originalpräparaten liegen uneinheitliche Ergebnisse vor: Eine Vermehrung der teilungsfähigen Zellen ist bei Versuch II und besonders stark bei IV festzustellen. Die reifen Zellen sind bei Versuch I und III vermehrt. Im Versuch V liegt eine nahezu der Norm entsprechende prozentuale Zellverteilung vor.
Bei der Inkubation kommt es hier bei den Kontroll-Kulturen erst zu einer Vermehrung der teilungsfähigen Granuloblasten, auf die dann eine verstärkte Reifung folgt, siehe BOLL u. MERSCH (7). Das Ausmaß dieser Veränderungen der Zellreifung ist bei den einzelnen Versuchen etwas unterschiedlich. Bei keinem Versuch kann in der 72 Std.-Phase eine Ausreifung gegenüber 0 Std. festgestellt werden, wie bei BOLL u. MERSCH (7) beschrieben. Die Myeloblasten gehen schon bei 24 Std. auf 0 % zurück.
Die Zusatzkulturen zeigen folgende Veränderungen gegenüber den Kontrollen:
Bei 24 Std.: Die Ergebnisse sind uneinheitlich. In 2 Versuchen (I und III) treten stärkere Stimulierungen der teilungsfähigen Zellen auf (Promyelozyten vermehrt, Segmentkernige vermindert), während Versuch IV in der Differential-Verteilung kaum Unterschiede zu den Kontrollen zeigt und bei Versuch V die Vermehrung der Promyelozyten erst nach 48 Std. auftritt. Bei Versuch II sind die teilungsfähigen Zellen im Gegensatz zu den anderen 4 Versuchen sogar erheblich vermindert.
Bei 48 u. 72 Std.: Bei 3 Versuchen (I, IV und V) treten geringe Hemmungen der Reifung durch den Fremdserumzusatz auf. Versuch II verhält sich indifferent. Versuch III zeigt eine Reifungsförderung.

Auffällig ist die bei 72 Std. in den Zusatzkulturen beobachtete, statistisch gut gesicherte Vermehrung der Promonozyten in 4 Versuchen. Es handelt sich dabei um große Zellen mit ovalem Kern, der oft auch unregelmäßig eingebuchtet ist (s. Abbildung unten). Seine Chromatinstruktur ist locker und grobfädig. Diese großen, ovalkernigen Promonozyten ähneln den Promyelozyten in Größe und Kern-Plasma-Relation. Sie unterscheiden sich aber von diesen durch den breiten, basophilen Plasmasaum, mit dem typisch „rauchgrauen" Farbton, der häufig eine feine Azurgranulation aufweist.



Promonozyten von Versuch I, II u. III, 72 Std., mit Zusatz von Mononukleose-Serum

a) links oben: Promyelozyt, links unten: stabkerniger Granulozyt, rechts: Promonozyt

b) 3 Promonozyten

c) 2 Promonozyten, rechts unten: phagozytierende Zelle unklarer Herkunft

d) links: Promonozyt, rechts oben: stimulierter Lymphozyt

e) rechts: Promonozyt, links: 2 phagozytierende Zellen

Die kleineren Promonozyten, mit eingebuchteten Kernen, sind mehr den Blutmonozyten ähnlich und stellen wahrscheinlich Übergangsformen dar. Die typischen Blutmonozyten, mit stark gelappten Kernen, können in unseren Knochenmark-Proben kaum beobachtet werden.
Bereits in der 0 Std.-Phase kann bei 4 Versuchen eine geringe bis mittlere Vermehrung der Promonozyten festgestellt werden. Auch im Verlauf der Inkubation treten die Promonozyten in allen Kulturen verstärkt auf (Ausnahmen: Versuch I Kontrolle 24 Std., Versuch II Kontrolle 72 Std.). Die Serum-Zusatzkulturen weisen deutlich höhere Promonozyten-Werte als die Kontrollen auf. Diese Tendenz verstärkt sich mit zunehmender Dauer der Inkubation. Dazu werden mit Hilfe der Signifikanzberechnung folgende Ergebnisse ermittelt:
Die Promonozyten-Vermehrung in den Zusatzkulturen gegenüber den Kontrollen ist
bei 24 Std. in 2 Fällen statistisch gut gesichert,
bei 48 Std. in einem Fall statistisch einigermaßen und einem Fall gut gesichert,
bei 72 Std. in 4 Fällen statistisch gut und in einem Fall einigermaßen gesichert.
Die Zunahme der Promonozyten in den Zusatzkulturen von 24 zu 48 Std. ist in einem Fall statistisch einigermaßen und in 2 Fällen gut gesichert.
Die Zunahme von 48 zu 72 Std. ist in 3 Fällen gut gesichert.

Gesamtergebnisse der retikulären Zellen

Die Lymphozyten sind im 0 Std.-Präparat bei 4 Versuchen vermindert. Im Verlauf der Inkubation können keine einheitlichen Ergebnisse festgestellt werden: während nach 24 und 48 Std. die Versuche I - III erhöhte Lymphozyten-Prozentzahlen aufweisen, sind diese bei den Versuchen

IV und V verringert. Bei 72 Std. sind die Lymphozyten überwiegend vermindert. Ein deutlicher Unterschied zwischen Zusatzkulturen und Kontrollen tritt nicht auf. Die oben beschriebenen Veränderungen sind in den Zusatzkulturen nur etwas ausgeprägter. Atypische Lymphozyten (beschrieben auf S.13) kommen bei fast allen Versuchen in geringem Ausmaß vor.
Die prozentuale Verteilung der Retikulumzellen ergibt sowohl bei 0 Std. als auch bei der Inkubation kein einheitliches Bild. Die Unterschiede zwischen Kontroll- und Zusatzkulturen lassen keine deutliche Tendenz erkennen. Das gilt auch für die Plasmazellen. Die Anzahl der Plasmazellen nimmt bei den Versuchen I, II und V zugunsten der Lymphozyten ab. Versuch V weist den für das Plasmozytom typischen, erhöhten Plasmazell-Anteil auf.

3.) Mitose-Indizes, G/E-Indizes, karyologische Kurven

Mitose-Indizes der Erythropoese (in Promille)

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Versuch I	10,8	13,1	9,9	10,2	-	-	5,5
Versuch II	14,1	6,1	8,9	23,0	20,4	14,1	-
Versuch III	13,1	12,4	11,4	22,2	-	-	-
Versuch IV	8,4	8,1	6,8	25,7	23,3	-	-
Versuch V	14,4	19,0	15,6	18,5	30,3	-	-
Mittelwerte von I - V	11,8	11,6	10,2	19,3	13,5	-	-

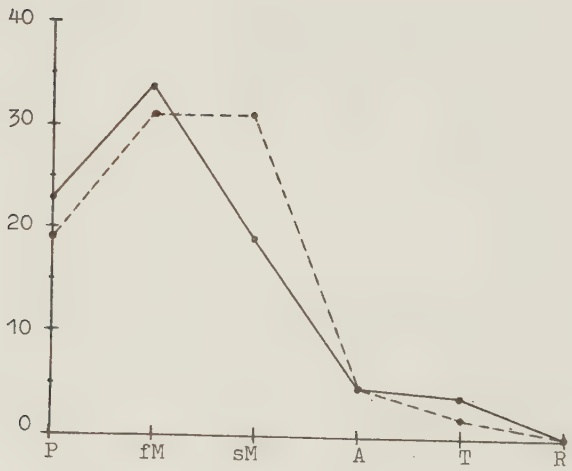
Mitose-Indizes der Granulopoese (in Promille)

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Versuch I	9,6	14,9	18,2	10,9	9,1	3,25	6,9
Versuch II	5,5	4,1	5,3	4,3	3,1	2,9	3,3
Versuch III	5,4	6,6	5,9	3,2	0,8	2,2	2,4
Versuch IV	5,8	3,4	3,3	2,5	2,0	2,2	1,4
Versuch V	6,6	4,6	4,4	6,1	5,5	4,0	4,1
Mittelwerte von I - V	6,7	6,2	6,7	5,3	4,0	2,9	3,6

G/E - Indizes (in Promille)

	0 Std.	24 Std.		48 Std.		72 Std.	
		Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.	Kontr.	Zus.
Versuch I	3,1	4,0	2,0	8,6	7,4	4,3	2,7
Versuch II	2,2	3,2	4,0	3,3	5,1	2,8	3,8
Versuch III	3,9	5,1	6,1	8,3	10,9	9,7	11,8
Versuch IV	2,7	9,9	6,1	7,0	6,6	7,9	3,8
Versuch V	4,2	4,3	5,8	8,3	5,6	6,0	5,1
Mittelwerte von I - V	3,0	4,6	4,3	6,7	6,9	5,6	4,4

Mitosephasenverteilung der Granulopoese



Gesamtergebnisse der Mitose-Indizes (s.S.45)

Erythropoese: Die Veränderungen der 24 Std.-Werte gegenüber der 0 Std.-Phase ergeben keine besonderen Unterschiede. Die Zusatzkulturen weisen bei 24 Std. in 3 Versuchen verringerte Indizes sowohl gegenüber den Kontrollen als auch gegenüber den 0 Std.-Werten auf.
Die extrem hohen 48 Std.-Werte erscheinen fragwürdig, da ihnen nur wenige beobachtete Mitosen und eine sehr geringe Zahl teilungsfähiger Erythroblasten zugrunde liegen. Diese Mitose-Indizes werden deshalb nicht gewertet.
Granulopoese: Die Mitose-Indizes sinken bei 48 und 72 Std. gegenüber dem Ausgangswert ab. Der Vergleich von Zusatz- und Kontrollkulturen zeigt kein eindeutiges Ergebnis (bei 48 Std. deutlicheres Absinken der Indizes der Zusatzkulturen, bei 72 Std. in 4 Versuchen gleiche Werte in Zusatz- und Kontrollkulturen).

Gesamtergebnisse der $^{G}/_{E}$ - Indizes (s. S. 46)

Die $^{G}/_{E}$ - Indizes der Mehrzahl der Originalausstriche (Mittelwert 3,0) liegen im Normbereich (3,0 - 4,0). Bei der Inkubation kommt es zum Anstieg der Werte mit einem Höhepunkt bei 48 Std. Ein deutlicher Unterschied der $^{G}/_{E}$- Indizes der Zusatzkulturen gegenüber den Kontrollen kann bei der Gesamtwertung nicht festgestellt werden.

Karyologische Kurven (s. S.46)

In den Kurven werden folgende Abkürzungen für die Mitosephasen verwendet:

P = Prophase
fM = frühe Metaphase
sM = späte Metaphase

A = Anaphase
T = Telophase
R = Rekonstruktionsphase

Es gilt folgende Kennzeichnung:
Kontrollkulturen : ——————
Kulturen mit Zusatz von Serum eines
Mononukleose-Patienten : - - - - - - - - - - - -
Abszisse: Anzahl der beobachteten Mitosen
Ordinate: Mitosephasen

Bei der Erythropoese werden bei allen 5 Versuchen nur 18 Mitosen in den Kontrollen und 14 Mitosen in den Zusatzkulturen beobachtet. Es werden deshalb keine karyologischen Kurven angefertigt, da die Aussagekraft bei einer so kleinen Anzahl von Mitosen gering wäre.
Den karyologischen Kurven der Granulopoese liegen 85 Mitosen aus den Kontrollkulturen und 88 Mitosen aus den Zusatzkulturen von allen 5 Versuchen zugrunde. Aus den Kurven ist zu erkennen, daß die Verteilung der Mitosephasen in den Zusatzkulturen sich nur gering von der in den Kontrollen unterscheidet. Die Anzahl der Mitosen in später Metaphase ist bei den Zusatzkulturen erhöht.

B. Untersuchungen an Sternalpunktaten von Mononukleose-Patienten

Patient 1: F.S., ♂ 11 Jahre alt
Sternalpunktion: 11.8.71

Anamnese und Klinische Befunde:
Seit 2 Wochen Angina, kurzzeitig Fieber, grobfleckig juckendes Exanthem, beiderseits derbe Lymphknoten-Schwellungen retro- und subaurikulär.

Therapie (bis zur Punktion):
- Dimenhydrinatum 150 mg/die
- Aminophenazon 300 mg/die
- Rolitetracyclin 275 mg/die
- Penicillin 2 Mill I.E./die

Blutbild:
- Erythrozyten : 4,08 Mill/µl
- Hb : 12,0 %
- Hb_E : 29,8 pg
- Thrombozyten : 192 000/µl
- Leukozyten : 11 400/µl
- Basophile : 1 %
- Eosinophile : 1 %
- Stabkernige : 4 %
- Segmentkernige: 38 %
- Lymphozyten : 34 % auch atypische
- Monozyten : 22 %

BSG : 40/79

Paul-Bunnell-Test:
- Titer vor Papainisierung 1 : 64
- Titer nach Papainisierung 1 : 32
- Bewertung: positiv

Knochenmark-Befund: Retikulumzellen und Plasmazellen etwas vermindert. Lymphozyten vermehrt, dabei auch atypische Formen.
Erythropoese normal, nicht verschoben.
Prozentuale Verteilung der Granulopoese:
- MB : 1,3
- PM : 7,0
- M : 20,8

(Fortsetzung Pat.1)

eM	:	3,5
PMo	:	21,2
Mo	:	4,3
MM	:	10,6
St	:	20,2
Seg	:	8,5
eS	:	2,6

Patient 2: B.P., ♀ geb. 31.7.57
Sternalpunktion: 17.12.71

Anamnese und klinische Befunde:
Seit 3 Wochen Anschwellen der Lymphknoten (an der Hinterhauptschuppe, am Hals, axillär und inguinal), Leber 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Seit einer Woche Husten und Rhinitis.

Therapie (bis zur Punktion)	Aminophenazon	300 mg/die
	Oxyphenbutazon	600 mg/die
	Chloramphenicol	2 000 mg/die
Blutbild 17.12.71	Erythrozyten	4,4 Mill/µl
	Hb	12,4 g %
	Hb_E	28,2 pg
	Thrombozyten	230 000/µl
	Leukozyten	15 100/µl
	Eosinophile	2 %
	Stabkernige	6 %
	Segmentkernige	21 %
	Lymphozyten	63 %
	Monozyten	8 %
BSG	40/80	
Paul-Bunnell-Test (28.12.71)	Titer vor Papainisierung	1 : 32
	Titer nach Papainisierung	1 : 8
	Bewertung: nicht eindeutig positiv	
Knochenmark-Befund	Retikulum-Zellen und Plasmazellen etwas vermindert. Lymphozyten vermehrt (81,6 % der retikulären Zellen), dabei auch atypische Formen.	

(Fortsetzung Pat. 2)

Erythropoese leicht linksverschoben.
Prozentuale Verteilung der Granulopoese:

MB	:	0,9
PM	:	6,7
M	:	21,6
eM	:	1,0
PMo	:	24,4
Mo	:	2,7
MM	:	15,1
St	:	13,7
Seg	:	13,3
eS	:	0,6

Patient 3: M.A., ♀ geb. 29.1.57
Sternalpunktion: 21.6.73

Anamnese und klinische Befunde:
Halsschmerzen, Temperaturanstieg bis 38° C. Die Leber ist 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen, die Milz am Rippenbogen tastbar.
Keine Therapie zur Zeit der Punktion

Blutbild 4.6.73	:	Erythrozyten	: 4,25 Mill/µl
		Hb	: 12,1 g %
		Hb_E	: 28,7 pg
		Thrombozyten	: 245 000/µl
		Leukozyten	: 5 300/µl
		Basophile	: 2 %
		Eosinophile	: 1 %
		Stabkernige	: 4 %
		Segmentkernige	: 41 %
		Lymphozyten	: 47 %
		Monozyten	: 5 %
Paul-Bunnell-Test (5.6.73)	:	Titer vor Papainisierung	: 1 : 256
		Titer nach Papainisierung	: 1 : 16
		Bewertung: positiv	

(Fortsetzung Pat. 3)

Knochenmark-Befund : Retikulum-Zellen und Plasmazellen vermindert. Lymphozyten vermehrt (88,0 % der retikulären Zellen) dabei wenige atypische Formen. Erythropoese vermehrt, nicht verschoben. Prozentuale Verteilung der Granulopoese:

MB	:	0,8
PM	:	7,8
M	:	21,3
eM	:	3,7
PMo	:	14,9
Mo	:	1,5
MM	:	11,1
St	:	21,8
Seg	:	16,1
eS	:	1,0

Patient 4: K.B., ♂ geb. 21.4.51
Sternalpunktion: 24.7.73

Anamnese und klinische Befunde:
Eitrige Angina tonsillaris, axilläre Lymphknotenschwellung, Leber am Rippenbogen und Milz zwei Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens tastbar.

Therapie (bis zur Punktion)	:	Phenoxymethylpenicillin 1,2 Mill I.E./die	
		Bactrim^{R} 4 Tabl. /die	
Blutbild 24.7.73	:	Erythrozyten:	: 4,64 Mill/ µl
		Hb	: 13,8 g %
		Hb_E	: 29,6 pg
		Thrombozyten	: 240 000/ µl
		Leukozyten	: 6 900/ µl
		Eosinophile	: 1 %
		Stabkernige	: 9 %
		Segmentkernige	: 15 %
		Lymphozyten	: 66 %
		Monozyten	: 9 %

(Fortsetzung Pat. 4)

Knochenmark-Befund : Retikulumzellen normal. Plasmazellen vermindert. Lymphozyten etwas vermehrt. Erythropoese linksverschoben.

Prozentuale Verteilung der Granulopoese:

MB	:	2,1
PM	:	10,5
M	:	9,7
eM	:	3,7
PMo	:	27,7
Mo	:	2,4
MM	:	6,2
St	:	22,4
Seg	:	14,6
eS	:	0,7

Von den hier aufgeführten Patienten erfüllt keiner alle von WINTROBE (37) angegebenen Kriterien für die Diagnose der infektiösen Mononukleose (s.S. 13). Die vorhandenen klinischen Befunde und Laborwerte erlauben aber, eine infektiöse Mononukleose als wahrscheinlich anzunehmen. Bei Pat. 3 können die typischen Lymphknoten-Schwellungen nicht (oder nicht mehr?) beobachtet werden. Der Paul Bunnell-Test ist aber deutlich positiv. Fragwürdig erscheint die Diagnose bei Pat. 4: dort werden weder atypische Lymphozyten vermehrt beobachtet, noch liegt ein Nachweis heterophiler Antikörper vor. Bei diesen Befunden (66 % Lymphozyten im Blutbild) muß auch an eine infektiöse Lymphozytose gedacht werden.

Die Knochenmark-Untersuchungen zeigen einheitlich folgende Ergebnisse:

Die Promonozyten sind weit über die Norm vermehrt. Der Anteil der Monozyten ist nicht oder nur gering erhöht. (siehe Übersichtstabelle auf der folgenden Seite.) Im peripheren Blut sind die Monozyten bei Patient 1 stark

vermehrt, während die Blutbilder der anderen drei Patienten Monozyten-Werte im Normal-Bereich oder an der oberen Grenze des Normal-Bereichs aufweisen.

Übersicht: Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese bei den Patienten 1 - 4

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
MB	1,3	0,9	0,8	2,1
PM	7,0	6,7	7,8	10,5
M	20,8	21,6	21,3	9,7
eM	3,5	1,0	3,7	3,7
PMo	21,2	24,4	14,9	27,7
Mo	4,3	2,7	1,5	2,4
MM	10,6	15,1	11,1	6,2
St	20,2	13,7	21,8	22,4
Seg	8,5	13,3	16,1	14,6
eS	2,6	0,6	1,0	0,7

Die Lymphozyten sind bei allen Patienten vermehrt. Auch atypische Lymphozyten können beobachtet werden. Sie sind aber nie so stark vermehrt, wie es für das periphere Blut und die Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose charakteristisch ist.

IV DISKUSSION

An 5 Kulturen von menschlichem Knochenmark wird der Einfluß des Serums einer an infektiöser Mononukleose erkrankten Patientin auf die Hämatopoese untersucht. Zusätzlich werden Sternalpunktate von 4 Mononukleose-Patienten differenziert.

Es stellt sich zuerst die Frage, ob das als Kulturzusatz verwendete Serum der Mononukleose-Patientin infektiöse Epstein-Barr-Viren enthält und die Kulturen infiziert hat. Epstein-Barr-Viren oder virale Antigene lassen sich nicht direkt im Serum nachweisen, sondern nur die Antikörper gegen diese Viren (mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz-Technik) (20). Da das Serum während der akuten Krankheitsphase entnommen wurde, ist es möglich, daß der neutralisierende Effekt der Antikörper noch nicht voll wirksam war. Viren werden ausschließlich intrazellulär reproduziert, weil für ihre Vermehrung die Strukturen und Stoffwechelsysteme einer Wirtszelle benötigt werden. Die Viren können aber auch extrazellulär überleben, also auch im Serum (36). Niedrige Temperaturen und Einfrieren (in diesem Zustand wurde das Mononukleose-Serum aufbewahrt) werden von Viren gut vertragen und sind häufig geübte Methoden der Viruskonservierung (36). Es besteht also die Möglichkeit, daß das verwendete Serum infektiöse Viren enthält.

Die Wirkung des Mononukleose-Serums auf die Proliferation des menschlichen Knochenmarks, die Reifung und die Regeneration bei der Erythropoese und Granulopoese werden in vitro geprüft. Die Reifung wird durch die $^{G}/_{E}$-Indizes und die Reifungskurven, die Regeneration durch die Mitose-Indizes und die karyologischen Kurven dargestellt.

Die Ausreifung der Erythropoese nimmt mit der Kulturzeit stark zu, wie es BOLL und MERSCH (5) schon beschrieben

haben. Der Anstieg der $^{G}/_{E}$ Indizes zeigt auch, daß sich die Erythropoese durch Ausreifung zu Erythrozyten vermindert. Durch den Mononukleose-Serum-Zusatz wird die Reifung nach 48 und 72 Std. verstärkt. Die Mitoseindizes lassen keine verstärkte Regeneration der Erythropoese erkennen. Die karyologischen Kurven sind wegen zu geringer Anzahl von Erythroblasten-Mitosen nicht anzufertigen.

Bei der Granulopoese zeigt die Reifung folgenden Verlauf: zuerst tritt eine Vermehrung der teilungsfähigen Zellen auf, der dann eine leicht verstärkte Zellausreifung folgt. Diese Ergebnisse weichen aber wegen des geringen Ausmaßes der beschriebenen Veränderungen (bei keinem Fall eine verstärkte Ausreifung gegenüber den O.Std.- Werten!) von den von BOLL und MERSCH (7) angegebenen Normalwerten etwas ab. Beim Vergleich von Kontroll- und Zusatzkulturen können keine einheitlichen Ergebnisse festgestellt werden. Nur im III. Versuch kommt es zu einer deutlichen Anregung der Reifung durch den Serumzusatz. Sowohl die Mitose-Indizes als auch die karyologischen Kurven zeigen keinen eindeutigen Unterschied zwischen Zusatzkulturen und Kontrollen.

So kann außer einer Promonozyten-Vermehrung und einer Reifungsförderung der Erythropoese keine Beeinflussung der Proliferation des Knochenmarks in vitro durch Serum einer an infektiöser Mononukleose erkrankten Patientin festgestellt werden.

Die Zusatzkulturen weisen, besonders bei längerer Inkubationsdauer, höhere Promonozyten-Werte als die Kontrollen auf. Durch die Signifikanzberechnung wird ermittelt, daß die Promonozyten-Vermehrung in den Zusatzkulturen gegenüber den Kontrollen bei 72 Std. in 4 Versuchen statistisch gut und in einem Versuch einigermaßen gesichert ist.

Auch bei der Untersuchung der Sternalpunktate von Mononukleose-Patienten wird bei allen 4 Patienten eine Vermehrung der Promonozyten festgestellt.

Die Beobachtung einer Vermehrung monozytärer Zellen im Knochenmark bei infektiöser Mononukleose sowie in den infizierten Kulturen führt zu dem in der Einleitung (s.S. 4) dargelegten Problem der Lymphoidzellen. Die Ähnlichkeit der Lymphoidzellen zu den Monozyten verursachte die zahlreichen Untersuchungen und verschiedenen Theorien über ihre Herkunft. FUCHSBERGER (11) hält die Verwechslung von Lymphoidzellen mit Monozyten für naheliegend. SCHMALZL (32) weist ebenfalls auf die morphologische und zytochemische Ähnlichkeit zwischen Monozyten und Lymphoidzellen hin. Beide Autoren führen auch die Theorie von der Umwandlung eines Zelltyps in den anderen an, wobei auf die mögliche Herkunft beider Zelltypen aus dem retikuloendothelialen System verwiesen wird. Zu dieser Problematik können die hier durchgeführten Untersuchungen keinen neuen Beitrag leisten. Der Definition von UNDRITZ (35), HECKNER (14) und BOLL (6) folgend, werden die in unseren Untersuchungen vermehrt auftretenden Zellen eindeutig als Promonozyten differenziert. Atypische Lymphozyten (die in geringer Anzahl beobachtet werden) können deutlich von den Promonozyten abgegrenzt werden.

Auffällig ist, daß neben den stark vermehrten Promonozyten nur sehr wenig reife Monozyten auftreten (sowohl in den Kulturen, als auch in den Sternalpunktaten von Mononukleose-Patienten). Nach HECKNER (15), LEDER (22) und MEURET (25) ist es für reaktive Monozytosen besonders typisch, daß (parallel der zunehmenden Monozytenumsatzrate) unreife monozytäre Zellen vermehrt sind. LEDER (22) weist auf die Schwierigkeit hin, reife Monozyten von den Promonozyten abzugrenzen, da die Zellgröße kein sicheres Kriterium ist. Der Autor hält etwa die Hälfte der jeweils gezählten monozytären Zellen für unreife Formen. MEURET (25) differenziert unter den monozytären Zellen des Knochenmarks sogar nur 14 % den Blutmonozyten entsprechende Formen mit stark gelappten Kernen. Bei den Untersuchungen dieser Arbeit werden die monozytären Zellen mit nur schwach ausgeprägter Kern-

lappung und großen Kernen zu den Promonozyten gezählt (s. Abb. S. 42).

Das vermehrte Auftreten der Promonozyten sowohl in den Kulturen mit Mononukleose-Serum-Zusatz als auch in den Sternalpunktaten der Mononukleose-Patienten läßt vermuten, daß eine Infektion der Knochenmarkkulturen durch die im Mononukleose-Serum enthaltenen Epstein-Barr-Viren stattgefunden hat. Als Ergebnis der hier durchgeführten Untersuchungen wird festgestellt, daß es sich bei der beobachteten Vermehrung monozytärer Zellen im Knochenmark nicht um reife Blutmonozyten handelt, sondern um unreife Formen, die unter den pathologischen Bedingungen der infektiösen Mononukleose verstärkt gebildet werden.

Eine Vermehrung der Lymphozyten tritt in den Sternalpunktaten aller 4 Mononukleose-Patienten auf (während bei den Kulturen kein einheitliches Ergebnis festzustellen ist). Auch atypische Lymphozyten kommen vor. Diese Veränderungen sind aber nur gering und erreichen nicht das für die Lymphknoten und das periphere Blut bei infektiöser Mononukleose typische Ausmaß. Diese Ergebnisse der lymphozytären Zellen stimmen mit der von BEGEMANN (1) und PENATI (29) vertretenen Ansicht überein.

V Z U S A M M E N F A S S U N G

In dieser Arbeit wird die Wirkung von Serum einer an infektiöser Mononukleose erkrankten Patientin auf menschliches Knochenmark in vitro untersucht.
In Koagulum-Kulturen nach BOLL erfolgt die Inkubation des Knochenmarks von 5 Patienten mit und ohne Zusatz von Mononukleose-Serum. Aus den Ergebnissen der Differentialzählungen bei 0, 24, 48 und 72 Std. werden Reifungskurven, Mitose-Indizes, $^{G}/_{E}$-Indizes und karyologische Kurven aufgestellt.
In den Kulturen mit Zusatz von Mononukleose-Serum kann eine mit der Inkubationsdauer zunehmende Vermehrung unreifer monozytärer Zellen gegenüber den Kontroll-Kulturen festgestellt werden. Diese Promonozyten-Vermehrung ist bei 72 Std. in 4 Versuchen statistisch gut gesichert. Zusätzlich werden Sternalpunktate von 4 an infektiöser Mononukleose erkrankten Patienten untersucht. Der Anteil der unreifen monozytären Zellen liegt auch hier über den Normwerten. Die Lymphozyten und atypischen Lymphozyten sind nicht in dem Ausmaß vermehrt, wie es für die Lymphknoten und das periphere Blut bei infektiöser Mononukleose typisch ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BEGEMANN, H., H.G. HARWERTH: Praktische Hämatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

2. BESSIS, M. : Living Blood Cells and their Ultrastructure. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1973)

3. BOCK, H.E., K. WILMS, W. WILMANNS: Infektiöse Mononukleose - Enzyme der DNS - Synthese in den Leukozyten und Reaktion der Zellen auf PHA in der Kultur. Dtsch. med. Wschr. 14, 748-753 (1970)

4. BOLL, I. : Granulocytopoese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

5. BOLL, I., G. MERSCH: Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Erythropoese in vitro. Blut XVII, 193 (1968)

6. BOLL, I. : Leitfaden der cytologischen Knochenmark-Diagnostik. J.F.Lehmanns Verlag München (1973)

7. BOLL, I., G. MERSCH: Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Granulocytopoese in vitro. Blut XIX, 257 (1969)

8. DIEHL, V., G. HENLE, W. HENLE, G. KOHN: Demonstration of a Herpes group virus in cultures of peripheral leukocytes from patients with infectious mononucleosis. J. Virol. 2, 663 (1968)

9. EPSTEIN, M.A., B.G. ACHONG, Y.M. BARR: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma
Lancet 1964/I, 702

10. FREEMAN, W. : Bone marrow studies in glandular fever (infectious mononucleosis).
Am. J. Clin. Path. 6, 185 (1936)

11. FUCHSBERGER, R. : Beitrag zur Bedeutung der Lymphoidzellen.
Fol. haemat. (Lpz.) 86, 2, 153 (1966)

12. GALBRAITH, P., W.J. MITUS, M. GOLLERKERI, W.DAMASHEK: The "infectious mononucleosis cell". A cytochemical study.
Blood 22, 630 (1963)

13. GLANZMANN, E. : Infektiöse Mononukleose.
Handbuch der Inneren Medizin.
Herausgegeben von G.v.Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk,
Band I: Infektionskrankheiten 1. Teil,
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg,
4. Auflage (1952)

14. HECKNER, F. : Leitfaden der Blutzellkunde.
Urban und Schwarzenberg, München u. Berlin (1965)

15. HECKNER, F. : Der myeloische Monozyt bei konventioneller morphologischer Diagnostik.
Der Monozyt. Herausgegeben von H. Brücher, J.F.Lehmanns Verlag München (1969)

16. HEILMEYER, L.,H. BEGEMANN: Handbuch der Inneren Medizin Band II.
Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg (1951)

17. HENLE, G., W. HENLE, V. DIEHL: Relation of Burkitt's tumor - associated Herpes - type virus to infectious mononucleosis.
Proc.Nat.Acad. Sci. (Wash.)
59, 94 (1968)

18. HENLE, G., W. HENLE, J.C. NIEDERMANN, E. KLEMOLA, K. HALTIA: Antibodies to early antigens induced by Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis.
J.Infect. Dis.124, 58 (1971)

19. HOVDE, R.F., D. SUNDBERG: Granulomatous lesions in the bone marrow in infectious mononucleosis.
Blood 5, 209 (1950)

20. JAWETZ, E., I. MELNICK, E.A. ADELBERG:Medizinische Mikrobiologie.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York,
3. Auflage (1973)

21. JORKE, D. : Neue Befunde an Lymphoid-Zellen.
Med.Klin.61,No.7,245 (1966)

22. LEDER, L.-D. : Der Blutmonozyt.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1962)

23. LIMARZI, L.R., J.T. PAUL, H.G. PONCHER: Blood and bone marrow in infectious mononucleosis.
J.Lab.and Clin.Med. 31, 1079 (1946)

24. MARKOFF, M. : Die Beurteilung des Knochenmarks durch Sternalpunktion.
Dtsch. Arch. Klin.Med. 179, 113 (1936)

25. MEURET, G. : Die Monozytopoese beim Menschen.
Mat.Med. Nordmark, 25/3 - 4, 92 (1973)

26. MOESCHLIN, S. : Die Genese der Drüsenfieberzellen (Mononucleosis infectiosa) an Hand von Drüsen-, Sternal- und Milzpunktaten.
Dtsch. Arch. Klin. Med.187, 249 (1941)

27. NYFELD, A. : Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Mononucleosis infectiosa.
Fol. haemat.(Lpz.) 47, 1 (1932)

28. PEAGLE, R.D. : Electron microscopic study of leukocytes in infectious mononucleosis.
Blood 17, 687 (1961)

29. PENATI, F. : Die infektiöse Lymphomonozytose.
Handbuch der gesamten Hämatologie.
Herausgegeben von L. Heilmeyer u. A. Hittmair,
Band IV, Teil 2
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1963)

30. ROHR, H. : Das menschliche Knochenmark.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1960)

31. SCHINZ, F.W. : Cytochemische Untersuchungen an Blutkulturen von Mononukleose-Patienten.
Inauguraldissertation an der Freien Universität Berlin (1974)

32. SCHMALZL, F., M.CIRESA, H. BRAUNSTEINER: Zur Zytochemie der Drüsenfieberzellen.
Acta haemat. 39, 257 - 269 (1968)

33. THOMSEN, S., B. VIMTRUP: 6 lethale tilfoelde af mononucleosis infectiosa.
Nord. med. 4, 3295 (1939)
zitiert aus HOVDE u. SUNDBERG

34. TRAUTMANN, F.O.P., R. KANTHER: Infektiöse Mononukleose.
Z. Ges. inn. Med. 3, 504 (1948)

35. UNDRITZ, E. : Haematologische Tafeln.
Sandoz AG, Nürnberg, 2.Auflage (1972)

36. WIESMANN. E. : Medizinische Mikrobiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
2. Auflage (1971)

37. WINTROBE, M.M. : Clinical Hematology.
Lea and Febiger, Philadelphia (1961)

Ich danke Frau Prof. Dr. med. I. Boll für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe.

L E B E N S L A U F

Am 15. Mai 1949 wurde ich in Berlin geboren.

Die Grundschule und das Gymnasium besuchte ich in Berlin, wo ich am 4. März 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im April 1969 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung habe ich am 18. März 1970, die ärztliche Vorprüfung am 31. August 1971 abgelegt.

Am 19. Februar 1975 habe ich das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin bestanden.

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30